



**INCIDÊNCIA E ESTRATIFICAÇÃO DE LESÃO RENAL AGUDA
EM DOENTES INTERNADOS NAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS:
COMPARAÇÃO DAS CLASSIFICAÇÕES RIFLE E AKIN**

ISABEL CRISTINA VIEIRA DE SOUSA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA AO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
DA UNIVERSIDADE DO PORTO, EM MEDICINA

Porto, 2014

Mestrado Integrado em Medicina
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Tese de Mestrado, 2013/2014: Artigo de Investigação Médica



**INCIDÊNCIA E ESTRATIFICAÇÃO DE LESÃO RENAL AGUDA
EM DOENTES INTERNADOS NAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS:
COMPARAÇÃO DAS CLASSIFICAÇÕES RIFLE E AKIN**

Isabel Cristina Vieira de Sousa

(Aluno n.º 200800040, isabelvisousa@gmail.com)

Dissertação orientada pelo Dr. Aníbal Defensor Moura Sousa Marinho

(Médico, Diretor do Serviço de Cuidados Intensivos do Centro Hospitalar do Porto e Professor Auxiliar Convidado do ICBAS/UP/CHP)

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao
Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal

Porto, Junho de 2014

ÍNDICE

1. RESUMO	2
2. ABSTRACT	4
3. LISTA DE ABREVIATURAS.....	6
4. INTRODUÇÃO	7
5. MATERIAIS E MÉTODOS	12
6. RESULTADOS	14
7. DISCUSSÃO	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
AGRADECIMENTOS.....	33

1. RESUMO

Introdução: A lesão renal aguda constitui uma complicação comum em doentes internados em Unidades de Cuidados Intensivos. Não existe consenso na comunidade científica no que concerne aos melhores meios de identificação, definição e estratificação de lesão renal aguda o que condiciona condutas distintas. Neste sentido, surgiu a classificação “*Risk, Injury, Failure, Loss of Kidney function, End stage kidney disease*” (RIFLE) e posteriormente a classificação proposta pelo grupo *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) visando uniformizar e melhorar os cuidados prestados. Contudo, ambos os *scores* anteriormente mencionados apresentam limitações, sendo, por esse motivo, pertinente compreender qual deles constitui o melhor instrumento de avaliação e prognóstico.

Objetivos: comparar as escalas RIFLE e AKIN, no que concerne à deteção e estratificação da lesão renal aguda, determinando o grau de concordância entre as mesmas. Avaliar a capacidade preditiva da mortalidade hospitalar de ambas as escalas.

Metodologia: estudo observacional retrospectivo, durante 3 meses, em 86 doentes previamente internados nas Unidades de Cuidados Intensivos do Centro Hospitalar do Porto.

Resultados: A lesão renal aguda foi identificada em 85 doentes (98,9%), quando avaliados pela escala AKIN e em 55 doentes (64%) através dos critérios RIFLE. A maior discrepância foi referente aos estadios de Risco e Estadio 1. Aplicando o Teste Kappa de Cohen observou-se uma concordância substancial ($K=0,72$) entre as escalas RIFLE e AKIN. Na curva ROC (Area under the Receiver Operator Characteristic), de avaliação do valor preditivo da mortalidade, o AKIN máximo apresenta uma maior AUC (*Area Under the Curve*), quando comparado com o RIFLE máximo.

Conclusões: A escala AKIN detetou mais lesão renal aguda quando comparada com a escala RIFLE. A principal diferença entre as duas classificações refere-se ao facto de que o estadio1 AKIN contempla variações pequenas de creatinina sérica (0,3mg/dl) que não são preconizadas pelos critérios RIFLE. Não obstante estas diferenças, os métodos RIFLE e AKIN apresentam boa concordância na deteção e estratificação da lesão renal aguda, não existindo diferenças estatisticamente significativas entre as duas escalas. Apesar da escala AKIN apresentar um valor preditivo ligeiramente superior quando comparada com a RIFLE, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas relativamente à mortalidade hospitalar.

Palavras – Chave: Lesão renal aguda, RIFLE, AKIN, Doente Critico, Unidade de Cuidados Intensivos, Mortalidade

2. ABSTRACT

Introduction: Acute kidney injury is a common complication in patients admitted in Intensive Care Units. Up to date, there is no consensus in the scientific community regarding the most appropriate strategies for the identification, definition and stratification of acute kidney injury, which affects clinical practice. In this context, two classification systems emerged, namely the "Risk, Injury, Failure, Loss of Kidney Function, End stage kidney disease" (RIFLE) and subsequently that proposed by the Acute Kidney Injury Network (AKIN) group, in order to standardize and improve care. However, both scores present limitations and, therefore, it is relevant to understand which one is the more beneficial approach concerning clinical monitoring and prognosis.

Objectives: To compare the performance of RIFLE and AKIN scales in the identification and stratification of acute kidney injury, by determining the degree of concordance between both scales. To evaluate the predictive ability of hospital mortality for both scales.

Methods: Retrospective observational study over 3 months in 86 patients, previously admitted in the Intensive Care Unit of Oporto Hospital Center.

Results: Acute kidney injury was identified in 85 (98.9 %) patients using the AKIN scale and in 55 (64 %) patients when evaluated by the RIFLE criteria. The most significant discrepancy observed was related to the Risk stages and Stage 1. Applying Cohen Kappa test, it was revealed a substantial agreement ($K = 0.72$) between the scales here compared. In the ROC curve used to evaluate the predictive value of mortality, the AKIN maximum presents a larger Area Under the Curve (AUC) when compared to that of RIFLE maximum.

Conclusions: AKIN scale detected more acute kidney injury compared to RIFLE scale. The main difference between the two classifications refers to the fact that stage 1 of AKIN scale contemplates small serum creatinine variations (0.3 mg/dL), unlike the RIFLE criteria. Despite these differences, RIFLE and AKIN methods show good agreement in the detection and stratification of acute kidney injury, with no statistically significant differences. Although the AKIN scale displayed a slightly higher predictive value compared to the RIFLE one, no statistically significant differences regarding hospital mortality were observed.

Key - Words: Acute kidney injury, RIFLE, AKIN, Critical Illness , Intensive Care Unit Mortality.

3. LISTA DE ABREVIATURAS

ADQI: Acute Dialysis Quality Initiative

AKIN: Acute Kidney Injury Network

AUC: Area Under the Curve

CHP: Centro Hospitalar do Porto

CrS: Creatinina Sérica

DoReMiFa: Dose Response Multicenter Investigation Fluid Assesment

DRC: Doença Renal Crónica

IRA: Insuficiência Renal Aguda

LRA: Lesão Renal Aguda

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease

SCI 1: Serviço de Cuidados Intensivos 1

ROC: Area under the Receiver Operator Characteristic

SPSS: Software Statistical Package for Social Sciences

TFG: Taxa de Filtração Glomerular

TSFR: Técnica de Substituição da Função Renal

UCI: Unidade de Cuidados Intensivos

UCI Polivalente: Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente

4. INTRODUÇÃO

A Lesão Renal Aguda (LRA) constitui uma complicação comum em doentes internados em Unidades de Cuidados Intensivos (UCIP's). Cerca de 5% dos doentes internados desenvolvem LRA, sendo que este valor aumenta para cerca de 30% no caso de doentes críticos. (1) Foi comprovado que a LRA está associada à evolução clínica desfavorável, constituindo, *per si*, uma causa importante de morbilidade e de mortalidade. (2)

A designação de LRA é relativamente recente, sendo que a terminologia tem variado ao longo do tempo. A primeira descrição desta entidade clínica foi realizada por William Heberden em 1802, denominando-a de *ischuria renalis*. No início do século XX, a LRA foi denominada de *Doença de Bright aguda*, tal como se encontra referido no *William Osler's Textbook for Medicine* (1909). Somente em 1951, o termo *acute renal failure* foi introduzido por Homer W. Smith no seu livro de texto "*The Kidney - Structure and Function in Health and Disease*". (3)

O termo Insuficiência Renal Aguda (IRA) foi utilizado para definição de uma diminuição súbita e sustentada da função renal que causa alterações do equilíbrio ácido-base, hidro-eletrolítico e retenção de produtos azotados. (4) Contudo, nas últimas décadas mais de 35 definições diferentes foram utilizadas para definir a IRA. (5)

As diversas definições para IRA condicionaram uma enorme variabilidade na incidência e na descrição da mesma, associada a uma grande dificuldade na comparação dos resultados obtidos nos diversos estudos. A determinação do débito urinário e/ou da creatinina sérica (CrS) constituem os parâmetros mais frequentemente utilizados nas diferentes definições de IRA. (6)

A inexistência de consenso no que concerne à definição de IRA levou a que, em Maio de 2002, o grupo *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) composto por nefrologistas e intensivistas se reunisse numa conferência em Vicenza (Itália), na qual foi definida uma nova classificação consensual passando por uma alteração de nomenclatura relativa à IRA. Surge então o conceito de Lesão Renal Aguda (LRA) associada a um novo critério de estratificação da LRA baseado na variabilidade do valor de creatinina relativamente ao valor prévio ao internamento e na variabilidade dos débitos urinários. A nova classificação passou a adotar as designações de “Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease” (RIFLE) tendo sido publicada na revista *Critical Care* em Maio de 2004. (7)

Os requisitos preconizados pelo grupo ADQI para esta classificação contemplaram a fácil aplicação clínica, ser sensível e específica, considerar variações da CrS basal e implementar classificações para a doença renal crónica (DRC) agudizada. (7)

A classificação RIFLE (Tabela I) baseia-se na determinação da CrS e do débito urinário e considera 3 classes de gravidade da LRA (*Risk, Injury, Failure*), de acordo com as variações registadas na CrS e/ou débito urinário, e duas classes de outcome (*Loss of kidney function e End-stage kidney disease*). Os critérios (CrS e/ou débito urinário) que permitem classificar o doente de acordo com a classe de maior gravidade (RIFLE máximo) deverão ser os considerados. Para definir a LRA, a deterioração da função renal deverá ser súbita (em 1 a 7 dias) e mantida (mais de 24 horas). (8)

Apesar da sua utilidade clínica, a classificação RIFLE apresenta algumas limitações, entre as quais a necessidade de haver um valor de CrS basal, o que nem sempre é possível obter. Para obviar esta limitação, o grupo ADQI propôs utilizar a equação *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) (9) para estimar a CrS basal,

assumindo-se uma Taxa de Filtração Glomerular (TFG) basal normal de 75 mL/min/1.73m². (7)

Tabela I: Classificação RIFLE

RIFLE	Creatinina sérica (CrS) basal ou Taxa de Filtração Glomerular (TFG)	Débito urinário
<i>Risk</i> (Risco)	Aumento da CrS de 1,5 a < 2 X Ou Queda da TFG entre 25% - 50%	<0,5ml/Kg/h em 6 horas
<i>Injury</i> (Lesão)	Aumento da CrS de 2 a < 3 X Ou Queda da TFG > 50 a 75%	<0,5ml/Kg/h em 12 horas
<i>Failure</i> (Falência)	Aumento da CrS de 3 X Ou CrS > 4 mg/dl (com aumento agudo ≥ ,5 mg/dl) Ou Queda da TFG > 75%	<0,3ml/Kg/h em 24 horas ou anúria em 12 horas
<i>Loss of kidney function</i>	Perda completa da função renal por um período superior a 4 semanas	
<i>End-stage kidney disease</i>	Doença renal terminal há mais de 3 meses	

Fonte: adaptado de Mehta R. et al 2007

Em Setembro de 2005, numa reunião realizada em Amesterdão, o grupo de estudo *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) propôs uma nova classificação para a LRA, visando simplificar a classificação anteriormente mencionada. Neste contexto foi publicada, em 2007, na revista *Critical Care*, a classificação AKIN (Tabela II) que também se baseia nas variações de CrS e de débito urinário. Foi incluído como critério

específico, a necessidade de Técnicas de Substituição de Função Renal (TSFR). Nesta classificação não é necessário o valor basal da CrS, sendo, no entanto, necessários pelo menos 2 valores da CrS obtidos num período de 48 horas; a LRA é definida pela redução súbita (em 48 horas) da função renal. Estas modificações basearam-se na evidência cumulativa de que mesmo pequenos aumentos da CrS estão associados a um mau prognóstico. (10)

Tabela II: Classificação AKIN

AKIN	Creatinina sérica (CrS)	Débito urinário
Estadio 1	Aumento da CrS de 1,5 a < 2 X ou $\geq 0,3$ mg/dl	<0,5ml/Kg/h em > 6 horas
Estadio 2	Aumento da CrS de 2 a < 3 X	<0,5ml/Kg/h em > 12 horas
Estadio 3	Aumento da CrS de 3 X ou CrS ≥ 4 mg/dl (com aumento agudo superior a 0,5 mg/dl)	<0,3ml/Kg/h em 24 horas ou anúria em 12 horas
Doentes com necessidade de Técnicas de Substituição de Função Renal		

Fonte: adaptado de Mehta R. et al 2007

De salientar que ambos os *scores* anteriormente mencionados apresentam limitações sendo, por esse motivo, pertinente compreender qual deles constitui o melhor instrumento de avaliação e prognóstico. Os estudos existentes têm demonstrado poucas diferenças entre estes dois sistemas de classificação, não havendo um discernimento objetivo sobre as vantagens de uma escala em relação à outra. (11)

Nesta linha de conduta e atendendo à importância da utilização de uma única escala de classificação de LRA, surgiu este estudo que visa reduzir as controvérsias e limitações supramencionadas.

O presente estudo tem como principal objetivo comparar as escalas RIFLE e AKIN no que concerne à capacidade de identificação e classificação da LRA em doentes internados nos Serviços de Cuidados Intensivos do Centro Hospitalar do Porto. Para tal, avaliamos a incidência da LRA, definida e estratificada pelas classificações RIFLE e AKIN; comparamos a concordância entre as escalas e avaliamos a capacidade das classificações RIFLE e AKIN em predizer a mortalidade hospitalar num grupo de doentes críticos.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

Tipo de Estudo: Foi realizado um estudo observacional retrospectivo, durante 3 meses, em 86 doentes previamente internados nas Unidades de Cuidados Intensivos (UCI's) do Centro Hospitalar do Porto (CHP), especificamente no Serviço de Cuidados Intensivos 1 (SCI 1) e Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente (UCI Polivalente). Os dados foram colhidos da plataforma do estudo prospetivo observacional multicêntrico internacional *DoReMiFa* (*Dose Response Multicenter Investigation Fluid Assesment*). (12)

CrITÉRIOS de inclusão: doentes admitidos no SCI 1 e UCI Polivalente do CHP; idade igual ou superior a 18anos e igual ou inferior a 90 anos; tempo de internamento superior a 48h.

CrITÉRIOS de exclusão: doentes admitidos para vigilância pós-operatória não complicada (admitidos na base de dados se posterior desenvolvimento de complicações).

Variáveis colhidas: foram colhidos dados relativos aos primeiros 10 dias de internamento de 86 doentes. Todos os indivíduos foram avaliados quanto à idade, sexo, altura, peso, raça, motivo de internamento, CrS basal (creatinina antes do internamento conhecida ou calculada pela fórmula MDRD), creatinina aquando da alta da UCI, valores de creatinina diários, diurese, TFG (calculada pela fórmula MDRD) e evolução clínica no que concerne à mortalidade.

A mortalidade avaliada foi a mortalidade hospitalar referente ao internamento atual.

A LRA foi identificada e estratificada com base nas classificações RIFLE e AKIN (Tabelas I e II). Para tal, procedeu-se ao cálculo das variações de TFG, variação da CrS basal e análise do débito urinário. As escalas RIFLE e AKIN foram comparadas no

sentido de avaliar o grau de concordância existente entre as mesmas. Efetuou-se uma comparação na evolução da estratificação ao longo do internamento.

De salientar ainda que não foi possível o estudo de 10 dias em todos os doentes dado que alguns tiveram alta, foram transferidos ou faleceram num período inferior ao estipulado para o estudo.

Análise Estatística: as variáveis quantitativas foram expressas por médias e desvio padrão e em percentagem de número de casos (%).

A concordância dos critérios da classificação RIFLE e AKIN foi avaliada pelo teste Kappa de Cohen. Segundo as diretrizes para a interpretação (sempre subjetiva) de K considera-se que a concordância é pobre quando $K \leq 0$; ligeira se $0 \leq K \leq 0,20$; considerável se $0,21 \leq K \leq 0,40$; moderada se $0,41 \leq K \leq 0,60$; substancial se $0,61 \leq K \leq 0,80$ e excelente se $0,81 \leq K \leq 1$.

A acuidade prognóstica das classificações RIFLE e AKIN foram avaliados pela curva *area under the Receiver Operator Characteristic* (ROC).

O processamento dos dados foram realizados no programa estatístico, o *Software Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 21.0.

Aspetos éticos: a realização deste estudo foi autorizada pelo Conselho de Administração do Centro Hospitalar do Porto (CHP). O estudo foi previamente analisado pela Comissão de ética para a Saúde e pelo Gabinete Coordenador de Investigação do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP, bem como pela Direção Clínica, tendo obtido parecer favorável.

6. RESULTADOS

Este estudo baseou-se numa amostra final constituída por 86 doentes de raça caucasiana. Os motivos de internamento contemplaram diversas áreas com predomínio de patologia do foro respiratório. Foram efetuadas colheitas diárias de variáveis imprescindíveis na avaliação de patologia renal. (Tabela III)

Tabela III: Caraterização da amostra

Variáveis	N (%)	Médias ± Desvio Padrão
Amostra	86	
Homens	53 (61,6%)	
Mulheres	33 (38,4%)	
Idade		58,15 ± 16,38
Altura		1,68±7,21 m
Peso		76, 91±15,09Kg
Mortalidade	21 (24,4%)	
Homens	15 (17,4%)	
Mulheres	6 (7%)	
Motivos de Internamento		
Respiratório	16 (18,5%)	
Gastrointestinal	12 (14,0%)	
Doença Infeciosa	12 (14,0%)	
Cardiovascular	10 (11,6 %)	
Neurológico	10 (11,6%)	
Trauma	9 (10,5%)	
Outros	9 (10,5%)	
Transplante	8 (9,3%)	
Dados laboratoriais e Débitos		
CrS basal		1,05 ± 0,71
Diurese		2323,11 ± 1411,10
Débito urinário/hora		96,79 ± 58,79
CrS diária		1,21 ± 1,11
Variação da CrS basal		1,24 ± 1,11
TFG MDRD		108,32 ± 84,19
Variação TFG		-7,76 ± 36,07
CrS alta UCI		1,11 ± 0,91
Tempo de Internamento		7,58 ± 3,03

No que concerne à identificação e estratificação de LRA foram efetuadas análises por doente e por dias de internamento, pelo que em 86 doentes foram validados 652 dias. (Tabela IV)

Na análise de identificação e estratificação de LRA por doente, a escala AKIN detetou mais vezes LRA, comparativamente com a escala RIFLE. Numa amostra de 86 doentes, a LRA foi identificada em 85 doentes (98,9%) quando avaliados pela escala AKIN e em 55 doentes (64%) através dos critérios RIFLE. A diferença mais significativa refere-se ao primeiro estadio, sendo que foram identificados 59 doentes (68,6%) no Estadio 1/AKIN e 25 doentes (29,1%) no estadio de Risco/RIFLE.

A análise por dias possibilitou uma amostragem mais extensa para a análise da concordância inter-escala. O percentual de LRA encontrado foi de 23,6% pelos critérios RIFLE e 32,0% pelos critérios AKIN. Através da escala RIFLE, a LRA foi detetada em 154 dias (23,6%), sendo que houve uma frequência de 62 (9,5%) no estadio de Risco; 41 (6,3%) com Lesão e 51 (7,8%) em Falência. A escala AKIN permitiu a identificação de LRA em 209 dias (32,0%), havendo uma estratificação de 122 (18,7%) no Estadio 1; 40 (6,1%) no Estadio 2 e 47 (7,2%) no Estadio 3. De acordo com a escala RIFLE não foi detetada LRA em 498 dos dias (76,4 %), sendo que pela AKIN este número reduziu para 443 (68,0%). A classificação AKIN detetou mais vezes LRA ao longo dos vários dias, sendo que no Estadio 1 (18,7%) a classificação AKIN detetou mais vezes LRA do que a RIFLE na classe Risco (9,5%). Contudo, comparando as escalas com maior grau de gravidade, a RIFLE teve percentagens mais elevadas comparativamente com a AKIN: Lesão (6,3%) / Estadio 2 (6,1%); Falência (7,8%) / Estadio 3 (7,2%).

Tabela IV: Estratificação da LRA na escala RIFLE e AKIN, por doente e por dias

RIFLE	Sem LRA	Risco	Lesão	Falência	Total
N (%) (Doentes)	31 (36,0%)	25 (29,1%)	12 (14,0%)	18 (20,9%)	86 (100,0%)
N (%) (Dias)	498 (76,4 %)	62 (9,5%)	41 (6,3%)	51 (7,8%)	652 (100,0%)
AKIN	Sem LRA	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Total
N (%) (Doentes)	1 (1,1%)	59 (68,6%)	9 (10,5%)	17 (19,8%)	86 (100,0%)
N (%) (Dias)	443 (68,0%)	122 (18,7%)	40 (6,1%)	47 (7,2%)	652 (100,0%)

Após uma análise da frequência de cada um dos estadios RIFLE (Figura 1) e AKIN (Figura 2), ao longo dos vários dias estudados, concluiu-se que o pico máximo de alterações da função renal ocorre, fundamentalmente, nos primeiros dois dias de internamento, ocorrendo uma melhoria e uma estabilização ao fim do terceiro dia. Não existe, no entanto, uma evolução linear no que concerne ao agravamento e/ou melhoria da função renal estratificada pelas duas escalas em estudo. Observou-se um pico de doentes estratificados no Estadio 1 (AKIN), no 1º dia; e no estadio Risco (RIFLE) no 2º dia. Os valores anteriormente mencionados decrescem no 2º e 3º dia respetivamente. Existe concordância entre as duas escalas relativamente aos doentes em Falência/Estadio 3, no 1º dia. De salientar ainda que a estratificação ao longo dos dias pelos critérios AKIN foi mais homogénea comparativamente com a escala RIFLE. À semelhança do que foi exposto na Tabela IV, mais uma vez destaca-se uma deteção mais significativa da LRA, aquando do uso dos critérios AKIN.

Figura 1: Evolução da estratificação RIFLE por dias

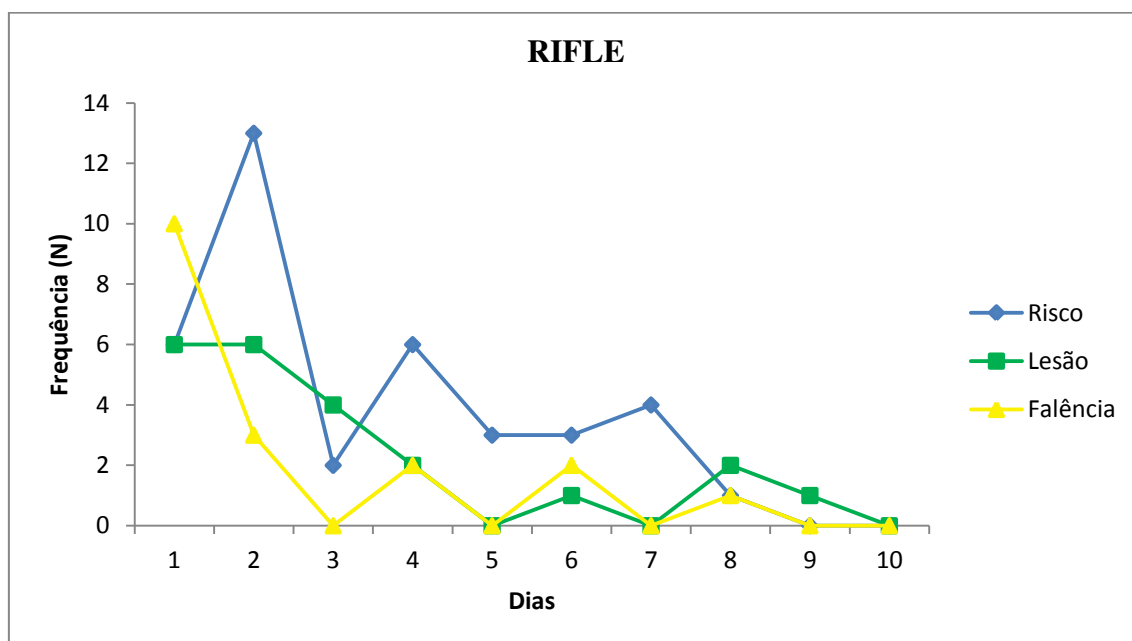
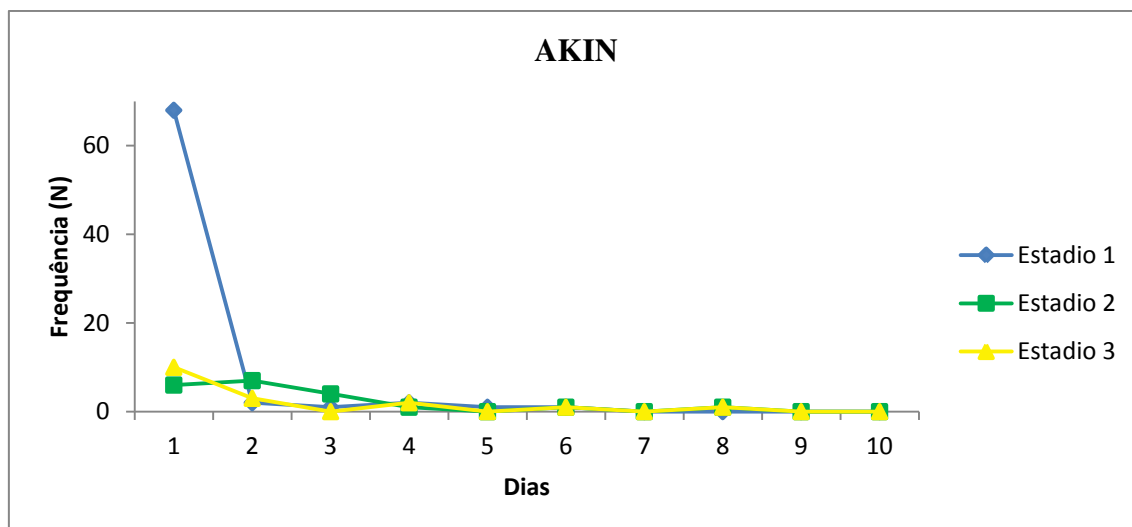


Figura 2: Evolução da estratificação AKIN por dias



Aplicando o Teste Kappa de Cohen observou-se uma concordância substancial ($K=0,72$) entre as escalas RIFLE e AKIN, como se pode observar na Tabela V.

Tabela V: Concordância entre as escalas RIFLE e AKIN

Teste Kappa de Cohen			AKIN				Total
			Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Sem LRA	
RIFLE	Risco	N	53	0	0	9	62
		%	85,5 %	0,0 %	0,0 %	14,5 %	100,0%
	Lesão	N	3	38	0	0	41
		%	7,3 %	92,7 %	0,0 %	0,0 %	100,0%
	Falência	N	1	2	47	1	51
		%	2,0%	3,9%	92,2%	2,0 %	100,0%
	Sem LRA	N ^a	65	0	0	433	498
		%	13,1%	0,0%	0,0%	86,9 %	100,0%
	Total	N	122	40	47	443	652
		%	18,7%	6,1%	7,2%	67,9%	100,0

K = 0,72

No que concerne à mortalidade verifica-se que esta é maior nos doentes com LRA, quando comparados com os doentes sem LRA, independentemente da escala utilizada. (Tabela VI) (Figura 3)

Na tabela VII apresenta-se a mortalidade pelos diferentes estadios RIFLE e AKIN. Neste campo não se verificou uma relação entre a progressão da gravidade da LRA e o aumento da mortalidade nos diferentes estadios. De salientar que a discrepância na identificação da LRA pela escala RIFLE vs AKIN também se refletiu nos diferentes valores de mortalidade inerente a cada um dos estadios. (Tabela VII)

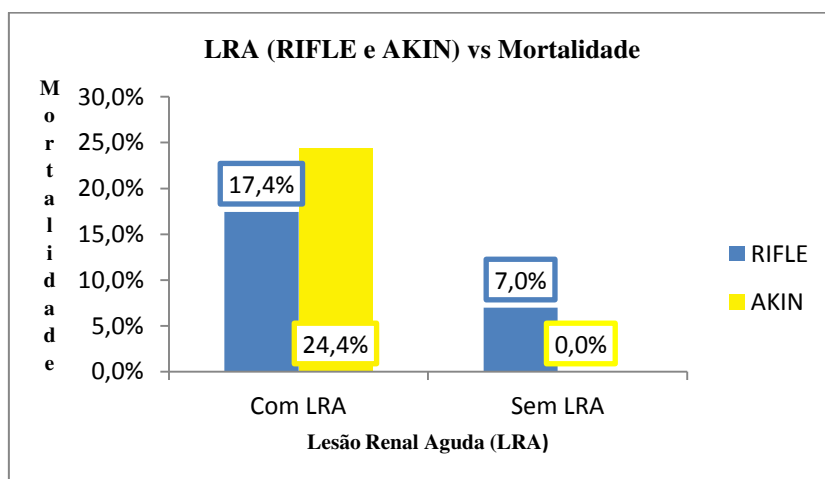
Tabela VI: Mortalidade e Lesão Renal Aguda (LRA) identificada pela RIFLE e AKIN

RIFLE	Sem LRA	Com LRA	Total
N (%)	31 (36,0%)	55 (64,0%)	86 (100,0 %)
Mortalidade, N (%)	6 (6,98 %)	15 (17,44 %)	21 (24,42 %)
AKIN	Sem LRA	Com LRA	Total
N (%)	1 (1,2%)	85 (98,8%)	86 (100,0 %)
Mortalidade, N (%)	0 (0,0%)	21 (24,42 %)	21 (24,42 %)

Tabela VII: Mortalidade e estratificação da Lesão Renal Aguda (LRA) pelas escalas RIFLE e AKIN

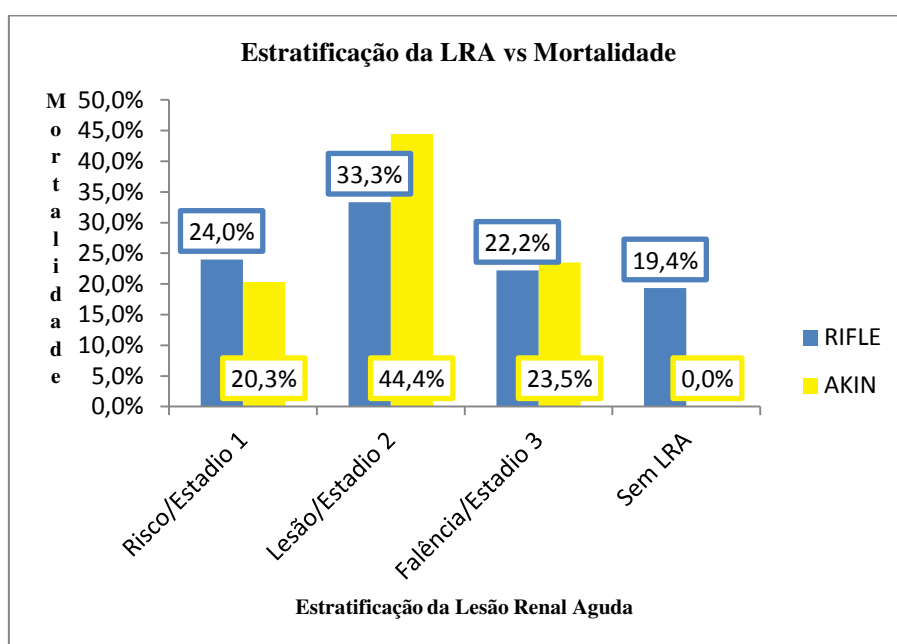
RIFLE	Sem LRA	Risco	Lesão	Falência	Total
N (%)	31 (36,0%)	25 (29,1%)	12 (14,0%)	18 (20,9%)	86 (100,0%)
Mortalidade, N (%)	6 (6,98 %)	6 (6,98 %)	5 (5,81 %)	4 (4,65%)	21(24,42)
AKIN	Sem LRA	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Total
N (%)	1 (1,2%)	59 (68,6%)	9 (10,5%)	17 (19,8%)	86 (100,0%)
Mortalidade, N (%)	0 (0,0%)	14 (16,28%)	3 (3,49%)	4 (4,65%)	21(24,42%)

Figura 3: Lesão Renal Aguda (RIFLE e AKIN) vs Mortalidade



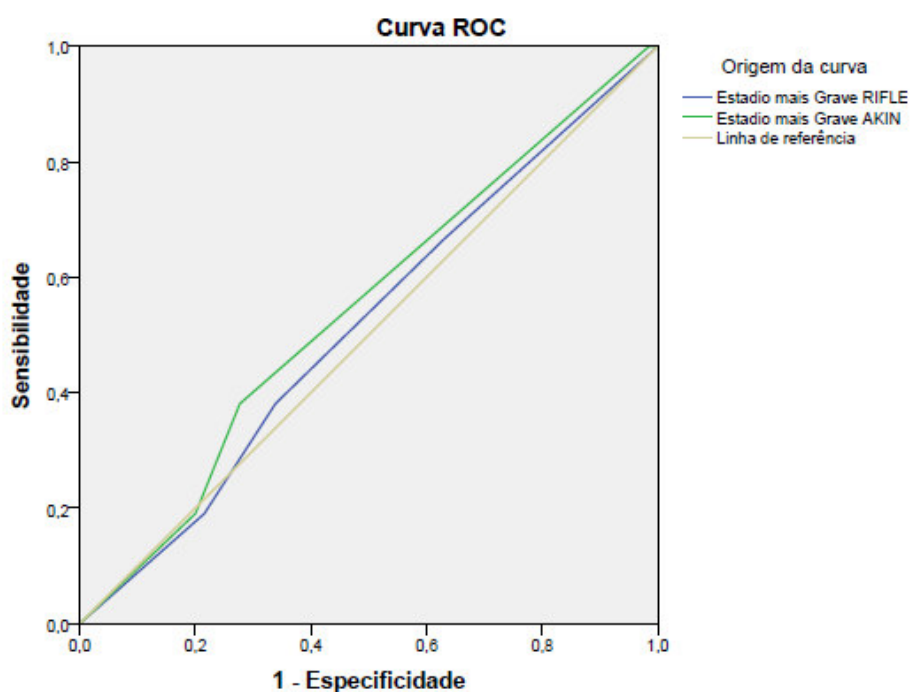
Analisando a mortalidade por estadio verificou-se que a mortalidade é maior no estadio Lesão e Estadio 2 quando comparada com estadio de Risco e Estadio 1 respetivamente. Contudo, esta relação, de aumento de gravidade na estratificação com a mortalidade não se mantém quando se compara os estadios 3 com os 2, corroborando a inexistência de relação entre a gravidade e aumento da mortalidade.

Figura 4: Estratificação da Lesão Renal Aguda (RIFLE e AKIN) vs Mortalidade



Na Figura 5 é possível comparar as curvas ROC para o RIFLE e AKIN máximo com a mortalidade. A escala AKIN apresenta maior *Area Under the Curve* (AUC) (AUC = 0,545 com IC 95%, 0,404 – 0,686). A escala RIFLE apresenta menor AUC (AUC = 0,516 com IC 95%, 0,376 – 0,657).

Figura 5: Acuidade preditiva das escalas RIFLE e AKIN máximo



7. DISCUSSÃO

As diversas definições para LRA têm condicionado uma enorme variação na incidência descrita desta entidade clínica e uma grande dificuldade na comparação dos resultados obtidos nos diversos estudos. Em estudos anteriores, de acordo com a definição utilizada, a incidência de IRA nas Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) variou entre 1 e 25% estando associada a uma taxa de mortalidade variável entre os 15 e 60%. (12,13,14,15)

Uma adequada ilustração da influência que a definição da LRA tem na sua incidência, e mortalidade associada, foi apresentada num estudo que avaliou a incidência da LRA e a mortalidade em 9210 doentes internados, em função de 9 definições diferentes: desde a mais sensível que definiu a LRA como um aumento absoluto da CrS igual ou superior a 0.3 mg/dl, até a mais específica que definiu a LRA como um aumento absoluto da CrS igual ou superior a 2.0 mg/dl. A incidência da LRA variou entre 1 e 40% e o risco relativo de morte hospitalar variou entre 4.1 e 16.4. (16)

O percentual de LRA encontrado, por doente, neste estudo, foi de 64,0% pelos critérios RIFLE e 98,9% pelos critérios AKIN. Tal facto vem corroborar a informação supramencionada de que diferentes definições e escalas vão condicionar variações na incidência de LRA.

A RIFLE além de standardizar a definição e a severidade da LRA constitui, também, um bom preditor prognóstico, revelando um aumento progressivo na mortalidade com a progressão da LRA na escala. (17) Contudo, a escala RIFLE apresenta algumas limitações. Neste sentido a escala AKIN surgiu como tentativa de melhorar a sensibilidade e especificidade para definir e estratificar a LRA.

Portugal foi pioneiro na concretização de estudos para determinar a incidência e estratificação da gravidade da LRA, definida de acordo com a classificação RIFLE, e a avaliar a acuidade prognóstica desta classificação, em alguns subtipos específicos de doentes críticos (doentes com sépsis, doentes com infeção por HIV, doentes submetidos a transplantes de células hematopoiéticas e queimados). Nestes estudos procederam à avaliação da incidência da LRA, definida e estratificada pelas classificações RIFLE e AKIN, comparando a capacidade destas classificações em prever a mortalidade hospitalar dos doentes críticos. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas relativamente à mortalidade hospitalar entre as duas classificações. Os resultados sugerem que a classificação AKIN, relativamente à classificação RIFLE, pode melhorar a sensibilidade do diagnóstico da LRA nos doentes críticos em geral, no entanto, não melhora a capacidade de prever a mortalidade hospitalar. (9)

Um estudo retrospectivo que investigou 291 doentes internados em UCI's também comparou as escalas RIFLE e AKIN no que concerne ao diagnóstico e classificação da LRA, prevendo a mortalidade hospitalar. Neste estudo defenderam que embora capazes de melhorar a sensibilidade do diagnóstico de LRA, os critérios AKIN não melhoraram a capacidade preditiva a curto – prazo, não existindo diferenças significativas entre as duas escalas. (18)

Ratanarat et al publicaram, em 2013, um estudo realizado no Hospital Siriraj, Bangkok, que classificou doentes das UCI's, com base nas escalas RIFLE e AKIN. Concomitantemente abordaram a taxa de mortalidade hospitalar, tempo de internamento e a necessidade de terapia de substituição renal. Concluíram que os critérios AKIN melhoraram a sensibilidade de deteção de LRA e a sua capacidade preditiva para a mortalidade intra-hospitalar foi melhor comparativamente com a escala RIFLE. (19)

No presente estudo, a escala AKIN detetou LRA mais vezes, relativamente à classificação RIFLE, à semelhança do que foi defendido nos estudos anteriormente mencionados. Concomitantemente observou-se uma concordância substancial interescalas ($K=0,72$) o que levou a concluir que, apesar da escala AKIN ter detetado mais vezes a presença de LRA, não existem diferenças estatisticamente significativas entre a classificação RIFLE e AKIN.

Dan et al (2011) e Zappitelli et al (2008) também encontraram excelente concordância entre RIFLE e AKIN na classificação de LRA em doentes adultos e pediátricos respetivamente. (20,21)

Percebe-se de todos estes resultados que apesar dos novos critérios que surgiram como o RIFLE e o AKIN, e mais recentemente o KDIGO, todas estas escalas continuam a usar os mesmos parâmetros laboratoriais para a estratificação dos estadios de LRA. Portanto, qualquer viés que possa vir a comprometer a veracidade dos valores atuará sobre ambos os índices de classificação.

Como seria de esperar pelos trabalhos efetuados sobre este tema em que a mortalidade aumenta com a progressão dos estadios das classificações RIFLE e AKIN, no nosso estudo, muito provavelmente pelo número reduzido da amostra, não se observou uma relação entre a gravidade da LRA e um aumento da mortalidade entre os diferentes estadios. No entanto, verificou-se que os doentes que apresentaram LRA pelos critérios RIFLE e AKIN apresentavam maior mortalidade quando comparados com os doentes sem LRA.

Relativamente ao valor preditivo da mortalidade, apesar da escala AKIN apresentar uma acurácia ligeiramente superior quando comparada com a RIFLE, traduzida por uma

maior AUC, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na acuidade prognóstica entre as duas classificações.

Bagshaw et al (2008) e Cruz et al (2009) também constataram que as taxas de mortalidade nos grupos RIFLE e AKIN não diferiram significativamente. (11,22)

Outra conclusão fulcral neste estudo refere-se ao facto da maior diferença na deteção e estratificação da LRA pela escala RIFLE e AKIN ser referente aos estadios de Risco e Estadio 1 respetivamente. Enquanto nos restantes estadios há uma concordância muito satisfatória. Tal achado é justificado, essencialmente, pela adoção de valores mais baixos de variação da CrS (0,3mg/dl), como marcador e critério de lesão renal, pelo Estadio 1 da AKIN, que não são contemplados na escala RIFLE.

Em 2013 foi publicado no Journal of Critical Care um estudo que conclui que a principal diferença entre as duas classificações refere-se ao facto de que as variações rápidas da creatinina serem contempladas no estadio 1 AKIN. No entanto, também concluíram que nenhuma das classificações se demonstrou superior comparativamente com a outra. (23)

Um estudo de Nina V. et al (2013) que visava comparar os critérios RIFLE e AKIN para diagnóstico de Lesão Renal Aguda em doentes no pós – operatório de revascularização do miocárdio, recorreu a um método de coorte retrospectiva a partir dos processos de 169 doentes. Concluíram que existe boa concordância entre RIFLE e AKIN na deteção e estratificação da LRA no pós-operatório de revascularização do miocárdio. Contudo, salvaguardaram que o critério AKIN identificou mais LRA do que o RIFLE, o que foi semelhante a outros estudos, por adotar valores mais baixos de variação da creatinina sérica, como marcador de lesão renal. (24)

Estes estudos vêm corroborar as conclusões encontradas no presente trabalho. Não obstante estas concordâncias, existem muitos outros estudos que apesar de também defenderem a ausência de diferenças estatisticamente significativas entre as duas escalas, reforçam que a escala AKIN não apresenta maior sensibilidade, contrapondo algumas das conclusões de alguns dos estudos mencionados.

Chang et al estudaram retrospectivamente 291 doentes em estado crítico, comparando a capacidade preditiva da taxa de mortalidade das escalas RIFLE e AKIN. Comprovaram que a escala AKIN não apresenta maior sensibilidade nem melhor capacidade preditiva comparativamente com a escala RIFLE. (18)

Chan-Yu L. et al também demonstraram que os critérios AKIN não apresentam maior sensibilidade comparativamente com os critérios RIFLE. (25)

No que concerne às limitações deste estudo é de salientar o carácter retrospectivo e o reduzido tamanho da amostra com consequente elevado erro estatístico. Por contingências de tempo não foi possível a obtenção de uma amostra mais representativa da população em estudo.

O facto de não se terem contemplado alguns fatores que influenciam a variação do débito urinário, nomeadamente a administração de diuréticos, também pode ter contribuído para um aumento do viés estatístico. Nesta linha de conduta poder-se-ia ter optado por calcular cada uma das escalas apenas com base no critério de CrS. Contudo, optou-se pela utilização de ambos os critérios à semelhança do que é aconselhado pelo grupo ADQI.

É possível que a capacidade preditiva do débito urinário seja inferior à da CrS, o que poderá explicar a diferença da mortalidade observada entre as mesmas classes, nos

estudos que utilizaram, ou não, ambos os critérios (CrS e débito urinário) para definir e classificar a LRA. (8)

Em estudos anteriores, a CrS apresentou-se como um melhor preditor da mortalidade hospitalar comparativamente ao débito urinário. De facto, um aumento da CrS é um sinal mais precoce de deterioração da função renal do que a diminuição do débito urinário. (8) No entanto, estudos demonstraram que o valor preditivo da classificação RIFLE, determinada com base em ambos os critérios, foi estatisticamente mais estável do que o valor preditivo da classificação RIFLE definida apenas com base na CrS. (24) Este dado corrobora a utilidade clínica da utilização simultânea de ambos os critérios, tal como o proposto pelo grupo ADQI. (7)

Apesar das limitações, este estudo teve como relevância clínica o facto de não se ter limitado à análise das primeiras 24 horas de internamentos nas UCT's. Deste modo, foi possível uma análise mais extensa e mais representativa da comparação das duas escalas em estudo.

Concluindo, neste estudo a escala AKIN detetou mais vezes LRA, sendo que a principal diferença entre as duas classificações refere-se ao facto de que o estadio 1 AKIN contempla variações pequenas de CrS (0,3mg/dl) que não são preconizadas pelos critérios RIFLE. Não obstante estas diferenças, os métodos RIFLE e AKIN apresentam boa concordância na deteção e estratificação da LRA, corroborando a maioria dos estudos existentes neste âmbito. Verificou-se que os doentes que apresentaram LRA pelos critérios RIFLE e AKIN apresentavam maior mortalidade quando comparados com os doentes sem LRA. Contudo, não se observou uma relação entre a gravidade da LRA e um aumento da mortalidade, entre os diferentes estadios, muito provavelmente devido ao reduzido tamanho da amostra.

É recomendável que se dê continuidade à realização de estudos alusivos a esta temática para que possa haver uma maior e melhor validação da classificação a ser aplicada universalmente. Deste modo será possível uma comparação mais real dos resultados dos estudos epidemiológicos da LRA. A prevenção e deteção precoce da LRA assumem uma importância incontestável na tomada de decisões relacionadas à instituição de medidas profiláticas/ terapêuticas respetivamente. Nesta linha de conduta, visa-se prevenir ou limitar a gravidade clínica da LRA e, conseqüentemente diminuir a elevada morbimortalidade associadas.

Devido às dificuldades encontradas para a utilização dos níveis séricos de creatinina como determinante da LRA, vários biomarcadores séricos e urinários da lesão renal estão a ser intensamente investigados. Estes biomarcadores, que incluem a molécula de lesão renal-1 (KIM-1), a lipocalina associada à gelatinase do neutrófilo (NGAL), a cistatina C, a N-acetil-beta-D-glicosamidase (NAG), a proteína ligante de ácido graxo do tipo hepática (L-FABP) e a interleucina-18 (IL-18), potencialmente oferecem a oportunidade de fornecer uma deteção mais precoce da LRA e podem proporcionar avaliação adicional do resultado desta lesão. (8) Esta constitui uma das possíveis áreas a investir no sentido de tentar solucionar a problemática inerente à identificação e estratificação da LRA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alves C, Barros M, Figueiredo P. Diferentes abordagens na detecção da disfunção renal aguda em pacientes graves. *Revista Brasileira Clínica Médica*. 2012; 10 (3):183-8.
2. Liangos O, Wald R, O'Bell JW, et al. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. *Clinic J Am Soc Nephrology*. 2006; 1 (1): 43-51.
3. Eknoyan G. Emergence of the concept of acute renal failure. *Am J Nephrol*. 2002; 22: 225– 230.
4. Nissenson AR. Acute renal failure: definition and pathogenesis. *Kidney Int*. 1998; 66: S7-S10.
5. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N: Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*. 2002; 8: 509– 514.
6. Verde Sanders PW, Agarwal A. Acute Kidney injury. *ACP Medicine*. 2010; 1- 22.
7. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P and the ADQI workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004; 8: R204- R212.
8. Machado Lopes JA. Avaliação epidemiológica da lesão renal aguda no doente crítico. Universidade de Lisboa – Faculdade de Medicina de Lisboa; 2009.

9. Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Prediction equations to estimate glomerular filtration rate: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001; 10: 785-792.
10. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007; 11: R31.
11. Bagshaw MS, George, C Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23:1569–1574.
12. Liano F, Pascual J; Madrid Acute Renal Failure Study Cluster. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter,community-based study. *Kidney Int* 1996; 50: 811-818.
13. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Lorient P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units – causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 1996; 24: 192-198.
14. Schaefer JH, Jochimsen F, Keller F, Wegscheider K, Distler A. Outcome prediction of acute renal failure in medical intensive care. *Intensive Care Medicine* 1991; 17: 19-24.
15. Silvester W, Bellomo R, Cole L. Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Critical Care Medicine* 2001; 29: 1910-1915.
16. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW: Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *Journal Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 3365–3370.

17. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int.* 2008; 73: 538–546.
18. Chang CH, Lin CY, Tian YC, Jenq CC, Chang WY, Chen YC, et al. Acute Kidney Injury Classification: Comparison of AKIN and RIFLE. *Shock.* 2010; 33 (3): 247Y252.
19. Ratanarat R1, Skulratanasak P, Tangkawattanakul N, Hantawee pant C. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for predicting hospital mortality in critically ill patients with multi-organ dysfunction syndrome. *J Med Assoc Thai.* 2013 Feb;96 Suppl 2:S224-31.
20. Dan H, Zhengwen L, Qunying H, Zhu L, Guoyu Z, Jianming Q, et al. Acute Kidney Injury in Patients with Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome Caused by Hantaan Virus: Comparative Evaluation by RIFLE and AKIN Criteria. *Vector – Borne and Zoonotic Diseases.* 2011 Jun; 11(6):723-30.
21. Zappitelli M, Parikh CR, Akcan-Arikan A, Washburn KK, Moffett BS, Goldstein SL. Ascertainment and epidemiology of acute kidney injury varies with definition interpretation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2008; 3, (4):948–954.24.
22. Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review: RIFLE and AKIN – time for reappraisal. *Critical Care.* 2009; 13:211.
23. Xavier V, Damien C. A critical appraisal of the accuracy of the RIFLE and AKIN classifications in defining “acute kidney insufficiency” in critically ill patients J. *Crit Care.* 2013; Apr;28(2):116-25.

24. Nina V, Matias M, Brito D, Neto A, Coutinho L, Rodrigues R, Mendes V, Gaspar S. Acute Kidney Injury after coronary artery bypass grafting: evaluation by RIFLE and AKIN criteria. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2013 vol.28 no.2
25. Chan-Yu Lin, Yung-Chang Chen. Acute kidney injury classification: AKIN and RIFLE criteria in critical patients. World J Crit Care Med 2012 April 4; 1(2): 40-45.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todos aqueles cujo contributo foi fulcral e imprescindível para que este estudo fosse concretizado.

Assim, agradeço:

- Ao Dr. Aníbal Marinho pelo constante apoio, orientação e partilha de saberes;
- Ao Conselho de Administração do Centro Hospitalar do Porto (CHP) pela autorização dada para a realização deste estudo. À Comissão de Ética para a Saúde, ao Gabinete Coordenador de Investigação do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP e à Direção Clínica pelo vosso parecer favorável;
- À equipa médica e de enfermagem das Unidades de Cuidados Intensivos do CHP pela receptividade aquando da colheita e introdução dos dados;
- Ao Dr. Miguel Tavares e à Sílvia Vieira pela ajuda e paciência no tratamento estatístico;
- Aos meus pais, irmão e amigos, pelo apoio e estímulo nos momentos de maior desgaste;
- Ao grupo que colaborou na criação da base de dados, pelo mútuo apoio, esforço, dedicação e persistência;
- A todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para o término deste trabalho...

MUITO OBRIGADA!...